

incorporation quantification after transfection with scrambled or MRP4 small interfering RNAs (siRNA).

Results — Whereas there were no differences between WT and MRP4-KO mice in normoxic conditions (23.8 ± 0.3 vs 23.0 ± 0.6 mmHg, NS), chronic hypoxia resulted in pulmonary vascular remodeling and increased RVSP in WT but not in MRP4-KO mice (35.0 ± 1.8 vs 25.8 ± 0.7 mmHg, $p < 0.001$). The right ventricular hypertrophy was strongly decreased in MRP4-KO compared to WT mice (0.27 ± 0.01 vs 0.37 ± 0.01 respectively, $p < 0.001$). In vitro specific inhibition of MRP4 by siRNA caused an increase of the intracellular/extracellular ratio for both cAMP and cGMP ($185 \pm 18\%$ and $162 \pm 22\%$, relative to scrambled siRNA, $p < 0.05$) and was associated with a significant decrease in proliferation compared to scrambled siRNA ($219 \pm 13\%$ vs $432 \pm 44\%$, relative to control in 0.1% growth factors, $p < 0.001$). This antiproliferative effect was abolished by blocking PKA or PKG activity: $225 \pm 9\%$ with PKA inhibitor PKI and $194 \pm 11\%$ with PKG inhibitor KT5823 vs $160 \pm 7\%$ for MRP4 siRNA alone ($p < 0.05$), compared to $238 \pm 16\%$ for siRNA scrambled.

Conclusion — MRP4 inhibition reduces hPASMC pathological proliferation by controlling PKA and PKG pathways and prevents PAH development in vivo. MRP4 inhibition appears as a new target for therapeutic intervention in PAH.

I009

ANGIOTENSINII INDUCED ATRIAL REMODELLING IS WORSENERD IN MICE OVEREXPRESSING ALDOSTERONE SYNTHASE IN CARDIOMYOCYTE

L. BÉNARD¹, L. CHAMP RIGOT², S. GOMES², C. RODRIGUEZ¹, P. MILLIEZ², J.-L. SAMUEL¹, C. DELCAYRE¹

¹ Inserm U9422, paris, France

² CHU service de cardiologie, Caen, France

The aim of this work was to check the hypothesis that increased cardiac aldosterone level combined with arterial hypertension may be deleterious for the heart. Transgenic mice overexpressing Aldo Synthase (AS) in cardiomyocytes and wild type (WT) littermates were submitted to AngII treatment by osmotic pump (1 mg/kg/day) during 3 and 8 weeks.

Results — 1) Same levels of hypertension were observed in all treated groups whatever the genotype. Ventricular remodelling was equivalent in terms of LVH at 3wks and 8 wks in AngII-treated groups (ratio HW/BW +10% for AS and WT after AngII, $p < 0.05$) and fibrosis (x3 for AngII groups, $p < 0.05$). Eplerenone treatment (50mg/kg/day) prevented these changes. In contrast, after 3 wks of AngII treatment atrial remodelling was worsened with increased dilatation (0.220 ± 0.003 cm vs 0.200 ± 0.003 cm for WT, $p < 0.05$) and fibrosis ($3.13 \pm 0.26\%$ vs $2.64 \pm 0.16\%$ for WT, $p < 0.05$) in AS mice. This phenotype was aggravated in 8 weeks treated mice with an atrial diameter of 0.240 ± 0.004 cm in AS vs 0.220 ± 0.004 cm ($p < 0.05$) in WT mice. Atrial fibrosis was $4.2 \pm 0.6\%$ in AS vs $3.6 \pm 0.2\%$ in WT ($p < 0.55$). We also observed a longer P wave duration in AS mice after AngII than in WT (for 3 wks treatment, 18.78 ± 0.45 ms vs 17.15 ± 0.38 ms for WT, $p < 0.01$ and at 8 wks 22.00 ± 0.42 ms vs 20.98 ± 0.83 ms for WT, $p < 0.05$).

2) This electrical change led us to study the expression of atrial connexin (Cx) 40 and 43. AS mice showed a decrease of about 50% of Cx43 at basal state compared to WT but Cx40 levels remained unchanged. AngII treatment decreased about 50% Cx43 and Cx40

expression in WT mice. For AS mice, AngII induced an increase of about 50% of Cx40 expression but Cx43 expression was not affected.

In conclusion, these results suggest that cardiac aldosterone combined with AngII hypertension have deleterious effects on left atria: it increases dilatation and fibrosis and it increases conduction time by regulating expression of Cx40 and 43.

I010

EFFETS DE L'INACTIVATION DU FACTEUR DE RÉPONSE AU SÉRUM (SRF) DANS LES CELLULES MUSCULAIRES LISSES VASCULAIRES

G. GALMICHE¹, M. MERICKSKAY¹, N. SLOBODA², C. LABAT², J. BLANC¹, V. REGNAULT², K. RETAILLEAU³, L. LOUFRAANI³, P. LACOLLEY², Z. LI¹

¹ Université Pierre et Marie Curie Paris 6/UR4, Physiologie, Physiopathologie et Vieillesse, Paris, France

² Inserm U961, Nancy, France

³ UMR-CNRS 6214 — Inserm U771, Angers, France

SRF est un facteur de transcription impliqué dans la réponse adaptative des cellules musculaires lisses (CMLs) aux conditions pathologiques comme l'athérosclérose ou l'hypertension. Nous étudions le rôle de ce gène grâce à un modèle Cre-Lox d'inactivation de SRF chez la souris ciblé dans les CMLs et inductible au tamoxifène (TAM) (souche SM22-CreERT2).

Les analyses en RT-PCR et immunohistochimiques révèlent une diminution de 45% de l'expression de SRF au niveau des gros vaisseaux, accompagnée d'une réduction significative des isoformes musculaires lisses de l'actine, de la myosine et de SM22. L'histologie montre une elongation des noyaux des CMLs dans l'axe circonférentiel des vaisseaux. Une analyse transcriptomique a été réalisée en puces Affymetrix sur des aortes de souris contrôles et mutantes 8 jours après inactivation de SRF. 169 gènes sont sous-exprimés chez le mutant, essentiellement impliqués dans les processus d'adhésion cellulaire et d'organisation du cytosquelette, tandis que 349 gènes sont sur-exprimés parmi lesquels la NOS3 et des gènes impliqués dans la réponse inflammatoire.

Sur le plan fonctionnel, les souris mutantes femelles présentent une diminution significative de la pression artérielle (PA) systolique mesurée à la queue 10 jours après la première injection de TAM. Ces résultats ont été confirmés sur un groupe ovariectomisé afin de s'affranchir des interactions potentielles du TAM avec l'action de l'œstradiol sur la PA. Suite à l'observation d'une augmentation de la NOS3 chez le mutant, une administration en aigu de L-NAME (100mg/kg) a été réalisée à J14 afin d'inhiber la voie du NO. Le L-NAME induit une augmentation de la PAS de $37,5 \pm 5,7$ (mmHg) en moyenne chez les contrôles versus $22,9 \pm 8$ chez les mutants ($p = 0.011$). En revanche, à même augmentation de PA, on observe une plus grande augmentation du diamètre carotidien par rapport aux animaux contrôles. L'ensemble de nos résultats montre une altération de la voie du NO ainsi que des propriétés structurales de la paroi musculaire avec des conséquences fonctionnelles sur le contrôle de la pression artérielle.